

**Buccale Formulierungen des Galanthamins
und deren Anwendungen**

5 Die Erfindung betrifft filmförmige Arzneimittel zur buccalen Verabreichung von Galanthamin, dessen Salzen und Derivaten, sowie die Verwendung dieser Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen.

10 Galanthamin (4a,5,9,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl[6H]-benzofuro-[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol) ist ein gehirngängiger Inhibitor der Cholinesterase-Enzyme und ein Modulator neuronaler nicotinischer Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR). Diese befinden sich an präsynaptischen Endigungen
15 verschiedener Nervenbahnen, insbesondere cholinerges und dopaminerges Nervenbahnen, und können entweder durch den natürlichen Liganden Acetylcholin oder durch synthetische Liganden aktiviert werden. An nAChR wirkt Galanthamin in geringen Konzentrationen direkt als sogenannter allosterisch potenzierender Ligand (APL), der die Reaktion dieser
20 Rezeptoren auf Acetylcholin verstärkt. Da Galanthamin in diesem Konzentrationsbereich gleichzeitig auch als Hemmstoff des katabolischen Enzyms Acetylcholinesterase die Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Bereich erhöht, zeigt Galanthamin eine besonders ausgeprägte Verstärkung der cholinergen Neurotransmission.

Diese stark cholinerge Wirkung des Galanthamins wird zur Therapie des zentralen cholinergen Defizits bei der Alzheimer'schen Krankheit ausgenutzt. Das Hydrobromid-Salz ist in
30 Form von direkt den Wirkstoff freisetzenden Tabletten (WO 97/47304) und einer Trinklösung jeweils unter dem Handelsnamen Reminyl zur Therapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer'schen Demenz zugelassen.

35

Galanthamin und seine Salze werden für die Behandlung verschiedener weiterer Krankheiten und Krankheitssymptome verwendet, oder wurden dafür in Betracht gezogen. Zu diesen Krankheiten und Symptomen gehören:

- 5 - Lähmungszustände bei oder als Folge von: Poliomyelitis, Myasthenia gravis, Gehirn- und Rückenmarksverletzungen (Göpel et al., Psychiat. Neurol. Med. Psych. 23, 712-718(1971));
- Chronisches Müdigkeits-Syndrom (EP-B-0 584 185);
- 10 - Schizophrenie (EP-B-0 584 285);
- Schlafstörungen, insbesondere Schnarchen und Apnoe (WO 97/22339);
- Auswirkungen des Jetlags (EP-B-0 764 025);
- Störungen des Zentralnervensystems bzw. Intoxikationen,
15 die durch Einwirkung psychotroper Substanzen verursacht wurden (DE-A-101 19 862), Vergiftungen durch Nervengifte (DE-C-43 42 174);
- Alkoholismus (DE-C-40 10 079) oder Nicotinabhängigkeit (DE-C-43 01 782; DE-A-101 34 038);
- 20 - als Antidot für die Neurolept-Analgesie (Cozanitis et al., J. Amer. Med. Assoc. 240, 108 (1978)).

Da Galanthamin als Hydrobromid (oder in Form eines anderen pharmakologisch akzeptablen Salzes) einerseits vollständig
25 aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, andererseits aber eine relativ kurze Halbwertszeit von ca. 5 h im Plasma aufweist, ergibt sich bei Verabreichung direkt (d. h. nicht verzögert) freisetzender Darreichungsformen ein sägezahn-ähnlicher zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentration des
30 Galanthamins, da zur Erzielung eines zweimal täglichen oralen Verabreichungsschemas unnötig hohe Dosen gegeben werden müssen, um die Plasmakonzentration für einen möglichst großen Teil des zwischen den Dosierungen liegenden Zeitintervalles im therapeutisch wirksamen Bereich von ca. 10 bis 25
35 ng/ml zu halten. Bei diesem Verabreichungsschema muß in Kauf genommen werden, daß unmittelbar nach der Verabrei-

chung des Galanthamin-Präparates in unkontrollierter Weise Plasmakonzentrationen von deutlich über 40 ng/ml erreicht werden, was insbesondere beim vorher noch nicht mit Galanthamin therapierten Patienten zu peripheren, insbesondere gastrointestinalen und kardiovaskulären, Nebenwirkungen (Darmkrämpfe, Durchfälle, Hypotonie) führen kann.

Es wurden daher verschiedentlich Versuche unternommen, Darreichungsformen mit kontrollierter, verzögerter Freisetzung des Galanthamins zu entwickeln, die über einen Zeitraum von 24 bis 48 h einen etwa trapezförmigen zeitlichen Verlauf der Plasmakonzentration erzielen, wobei das Plateau der Konzentration für ca. 24 Stunden im therapeutisch wirksamen, aber bei den meisten Patienten noch nebenwirkungsfreien Bereich gehalten werden kann. Eine Tablette mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung (beschrieben in WO-A-00 38 686) befindet sich derzeit weltweit im Zulassungsstadium für die Indikation Alzheimer'sche Demenz.

Als Tabletten haben diese Darreichungsformen den Nachteil, daß sie nicht für Patienten mit Schluckbeschwerden geeignet sind, und daß zu ihrer Einnahme Flüssigkeit benötigt wird.

Andererseits wurde auch ein transdermales therapeutisches System (TTS) entwickelt, welches Galanthamin in Form seiner freien Base enthält (DE-C-43 01 783, DE-C-40 10 079), und insbesondere im Hinblick auf eine Verwendung zur Therapie des Alkoholabusus (DE-C-40 10 079) klinisch geprüft wurde. Da die für die Therapie des Alkoholverlangens therapeutisch optimalen Plasmakonzentrationen des Galanthamins den für die Demenztherapie erforderlichen ähnlich sind, könnten solche Galanthamin-enthaltende TTS auch zur Therapie der Alzheimer'schen Krankheit eingesetzt werden. Bei Formulierungen mit direkter Freisetzung werden maximale Plasmakonzentrationen des Galanthamins nach 30 bis 60 min erreicht, bei den beschriebenen Formulierungen mit verzögerter Freisetzung tritt dies nach einigen Stunden ein.

Gerade die Natur des Suchtverhaltens mit seinen immer wieder, oft nach lange anhaltender Abstinenz, auftretenden und schwer zu beherrschenden Substanzverlangen läßt jedoch auch
5 Darreichungsformen wünschenswert erscheinen, die einen innerhalb weniger Minuten erzielbaren Eintritt der Wirkung des Galanthamins bewirken. Auch bei der Behandlung anderer Krankheiten oder Symptome kann ein schneller Wirkungseintritt erwünscht sein. Dies ist bei den beschriebenen TTS
10 jedoch nicht der Fall.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, Darreichungsformen für die Verabreichung von Galanthamin (oder eines Salzes oder Derivates davon) zur Behandlung von
15 Krankheiten und Krankheitssymptomen bereitzustellen, die mit einem Mangel an durch Acetylcholin vermittelter Reizleitung und/oder mit einer Dysregulation neuronaler nicotischer Rezeptoren einhergehen oder dadurch verursacht sind, wobei einerseits ein rascher Wirkungseintritt erzielt
20 werde soll, ohne daß dabei inakzeptable periphere Nebenwirkungen auftreten, und andererseits die erwähnten Nachteile von bekannten Darreichungsformen, insbesondere Tabletten, vermieden werden sollen.

25 Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß diese Aufgaben durch filmförmige Arzneimittel zur buccalen Verabreichung nach Anspruch 1 und die davon abhängigen Ansprüche, sowie durch die Verwendung solcher Arzneimittel zur Behandlung der in den Ansprüchen 13 bis 24 genannten Krankheiten und
30 Krankheitssymptome gelöst werden.

Nach dem vorher Gesagten wäre nämlich unbedingt zu erwarten gewesen, daß der Einsatz einer schnell freisetzenden Formulierung, bei welcher die Wirkung innerhalb weniger Minuten
35 nach Applikation eintritt, mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein müßte. Überraschenderweise stellte sich näm-

lich heraus, daß es möglich ist, eine buccale Darreichungsform so zu gestalten, daß der Wirkstoff innerhalb kurzer Zeit die erwünschten zentralen Wirkungen entfaltet, ohne daß dabei inakzeptable periphere Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen. Dies ist gelingt dadurch, daß das Arzneimittel in Form eines filmförmigen Arzneimittels zur buccalen Verabreichung formuliert ist. Unter "buccaler Verabreichung" wird verstanden, daß das Arzneimittel den/die enthaltenen Wirkstoff(e) im Bereich der Mundhöhle freisetzt, so daß der/die Wirkstoff(e) über die Mundschleimhaut (d. h. transmucosal) resorbiert werden kann/können. Dies hat einen schnellen Wirkungseintritt zur Folge. Während der Applikationszeit nimmt der Wafer Speichelflüssigkeit auf, und der Wirkstoff gelangt durch Diffusion nach außen in die Mundhöhle und wird über die Mundschleimhaut resorbiert. Im Kontaktbereich der Applikationsfläche kann der Wirkstoff aus dem Wafer direkt an die darunter liegende Schleimhaut abgegeben werden. Die Wirkstofffreisetzung setzt schon nach einer sehr kurzen Verzögerungszeit (ca. 10 s bis 5 min) nach Beginn der Applikation ein.

Besonders geeignet sind Arzneimittel der genannten Art, welche ein leicht wasserlösliches Galanthamin-Salz (oder ein leicht wasserlösliches Salz eines Galanthamin-Derivates) in einer biokompatiblen Matrix (als Wirkstoffreservoir) enthalten, die zur Applikation in die Mundhöhle des Patienten eingebracht wird. Bevorzugt ist die genannte Matrix im Speichel löslich.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen haben den weiteren Vorteil, daß der Patient sie sich jederzeit problemlos verabreichen kann, d. h. auch dann, wenn keine Flüssigkeit verfügbar ist, oder wenn der Patient unter Schluckbeschwerden leidet. Ferner kann die Einnahme unauffälliger erfolgen als z. B. die Tabletten-Einnahme, da keine Flüssigkeit benötigt wird; dies erhöht die Bereitschaft der Patienten zur

Einnahme der Arzneimittel erheblich. Die Applikation der filmförmigen Arzneimittel auf der Mundschleimhaut wird aufgrund der geringen Dicke von den behandelten Personen auch nicht als störend empfunden.

- 5 Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Arzneimittel für medikamentöse Therapien in der Veterinärmedizin vorteilhaft verwendet werden, besonders als mucoadhäsive Darreichungsformen.
- 10 Bei den erfindungsgemäßen filmförmigen Arzneimitteln handelt es sich um flächenförmige Darreichungsformen vorzugsweise in Form von dünnen Blättchen oder oblatenförmigen Gebilden (auch "wafer" genannt), die bevorzugt eine Gesamt-
- 15 Schichtdicke im Bereich 0,01 bis 5 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,03 bis 2 mm, insbesondere im Bereich von 0,05 bis 1 mm, aufweisen. Die filmförmigen Arzneimittel werden oral appliziert und sind vorzugsweise mit mucoadhäsiven Eigenschaften ausgestattet, um ein Anhaften an der Mundschleimhaut (insbesondere buccal oder sublingual, oder
- 20 im Bereich des Zahnfleisches oder des Gaumens) zu ermöglichen.
- Der Wafer kann als dichtes Gebilde vorliegen, wobei die Dichte vorzugsweise zwischen $0,3 \text{ g/cm}^3$ und $1,7 \text{ g/cm}^3$, besonders bevorzugt zwischen $0,5 \text{ g/cm}^3$ und $1,5 \text{ g/cm}^3$, insbesondere zwischen $0,7 \text{ g/cm}^3$ und $1,3 \text{ g/cm}^3$ liegt. Die Flächenform der einzelnen Wafer kann vorteilhaft rund, oval, drei- bis viereckig oder vieleckig gestaltet sein oder eine beliebige geometrische Form aufweisen.
- 30 Ferner umfaßt die Erfindung auch solche Ausführungsformen, bei denen zumindest eine Seite oder Oberfläche des Wafers, oder beide Seiten, eine Vielzahl von erhabenen Strukturen oder/und Vertiefungen aufweist, beispielsweise Noppen, Rippen oder Furchen.

Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel den Wirkstoff Galanthamin in Form eines seiner wasserlöslichen, pharmazeutisch akzeptablen Salze, oder auch in Form eines Komplexsalzes, wobei Galanthamin-Hydrobromid besonders bevorzugt wird. Galanthamin kann aber auch in Form seiner freien Base in den Arzneimitteln enthalten sein. Darüber hinaus kommen als Wirkstoffe auch Galanthamin-Derivate in Betracht, die eine dem Galanthamin vergleichbare - oder auch stärkere oder schwächere - Wirkung haben, sofern sie die Blut-Hirn-Schranke passieren können und keine inakzeptablen Nebenwirkungen verursachen; ebenso die pharmazeutisch akzeptablen Salze solcher Derivate.

Geeignete Galanthamin-Derivate und Salze davon sind beispielsweise in WO-A-01 74820, EP-B-0 854 873, EP-B 0 853 624, EP-B-0 653 427, EP-B-0 648 771, EP-B-0 649 846 oder in den US-Patenten 5 958 903, 6 093 815, 6 150 354, 6 268 358, 6 319 91 beschrieben worden.

Galanthamin kann aus den Zwiebeln von Galanthus-Arten isoliert werden, beispielsweise durch das in EP-B-0 815 112 beschriebene Verfahren; alternativ kann Galanthamin auch auf synthetischem Wege hergestellt werden (z.B. Shimizu et al., Heterocycles 8, 277-282 (1977)).

Der Inhalt der vorgenannten Druckschriften gehört zur Offenbarung der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindung umfaßt sowohl die Verwendung racemischer Gemische der genannten Wirkstoffe, als auch angereicherter oder isolierter Enantiomere.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können wahlweise eine Kombination von zwei oder mehreren der vorgenannten Wirkstoffe enthalten. Der gesamte Wirkstoff-Gehalt, bezogen auf die wirkstoffhaltige(n) Schicht(en), beträgt vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 20 Gew.-%, insbesondere 5 bis 15 Gew.-%.

Die enthaltene Wirkstoffdosis liegt vorzugsweise im Bereich von 1 bis 500 mg, insbesondere 10 bis 100 mg.

Wahlweise können die erfindungsgemäßen Wafer zusätzlich
5 mindestens einen weiteren Wirkstoff aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren enthalten, der nicht aus der Gruppe von Galanthamin und dessen Derivaten ausgewählt ist. Des weiteren können die erfindungsgemäßen Wafer zusätzlich
10 mindestens einen Wirkstoff enthalten, der nicht aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren ausgewählt ist; beispielsweise können Wafer, die zur Behandlung des Nicotin-Abusus verwendet werden, zusätzlich Opiat-Antagonisten enthalten.

15 Die filmförmigen Arzneimittel weisen einen mindestens einschichtigen Aufbau auf. Die genannten Schicht, oder mindestens eine von mehreren Schichten, weist vorzugsweise eine Polymermatrix auf, die als Wirkstoffreservoir dient. Der Polymergehalt beträgt vorzugsweise 5 bis 95 %, vorzugsweise
20 15 bis 75 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die jeweilige Schicht.

Für die Herstellung der Polymermatrix werden insbesondere folgende Polymere bevorzugt: Cellulose-Ether, insbesondere
25 Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Propylcellulose, Carboxymethylcellulose, Na-Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Gemische von Cellulose-Ethern, Cellulose-Acetat, Polyvinylalkohole (voll- oder teilhydrolysiert),
30 Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyethylenglykole, Polyurethan, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethacrylate; Poly(methylvinylether-maleinsäureanhydrid), z. B. Gantrez®-Typen wie Gantrez-AN, -S, -ES, -MS, insbesondere Gantrez® AN 119, Gantrez® AN 117,
35 Gantrez® MS 955 (Fa. ISP); Alginate, Pectine, Gelatine;

Polysaccharide, insbesondere Stärke und Stärkederivate, z. B. Tapioka-Stärke; natürliche Gummen.

Die genannten Bestandteile können auch in Kombination bzw. als Mischungen, welche zwei oder mehrere solcher Bestandteile enthalten, verwendet werden.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung hat das filmförmige Arzneimittel die Eigenschaft, daß es in wässrigen Medien löslich ist und/oder darin schnell zerfällt, jedoch nicht mucoadhäsiv ist.

Unter wässrigen Medien werden insbesondere Wasser und physiologische Flüssigkeiten wie Speichel und Mucus verstanden.

Als schnell zerfallende Filme werden solche verstanden, die in einem wässrigen Medium innerhalb von 2 min, vorzugsweise 60 s, besonders bevorzugt 10 s, vollständig oder im wesentlichen vollständig zerfallen, bei einer Temperatur von 37 °C.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die filmförmigen Arzneimittel mucoadhäsive Eigenschaften auf, um ein Festhaften an der Mundschleimhaut während der Applikationsdauer zu ermöglichen, und sind in wässrigen Medien unter den vorstehend genannten Bedingungen nicht oder nur teilweise löslich oder zerfallsfähig. "Mucuoadhäsiv" bedeutet, daß zumindest eine Seite oder Oberfläche des filmförmigen Arzneimittels mucoadhäsiv ist; "nur teilweise löslich oder zerfallsfähig" bedeutet, daß während der Dauer der Applikation (ca. 2 h bis 24 h) weniger als 50 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 70 Gew.-%, insbesondere weniger als 90 Gew.-% der Zubereitung (ohne Berücksichtigung der freigesetzten Wirkstoffmenge) im ungelösten oder nicht zerfallenen Zustand vorhanden sind.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform zeichnen sich die filmförmigen Zubereitungen dadurch aus, daß sie

entweder mucoadhäsiv und in wässrigen Medien löslich oder zerfallsfähig sind, oder daß sie mucoadhäsiv und in wässrigen Medien gelierbar oder quellfähig sind.

Vorzugsweise beträgt die Zerfallszeit 10 s bis 12 h, besonders bevorzugt 1 min bis 1 h, insbesondere 3 min bis 15 min.

Die mucoadhäsiven Eigenschaften sowie die Zerfallseigenschaften und Löslichkeitseigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der die Matrix bildenden Polymers/ Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere, bestimmt.

Als matrixbildende Polymere, welche Bestandteile einer erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Formulierung sein können, kommen - ohne andere geeignete, dem Fachmann bekannte Rohstoffe auszuschließen - vorzugsweise folgende Polymere in Betracht, die einzeln oder in verschiedenen Kombinationen verwendet werden können: Polyvinylalkohole (z. B. Mowiol®), Cellulose-Derivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel®), Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose; Stärke und Stärkederivate; Gelatine (verschiedene Typen); Polyvinylpyrrolidone; Gummi arabicum und andere Gummen; Pullulan; Acrylate; Polyacrylamid.

Als wasserlösliche (oder zerfallsfähige) oder/und quellfähige oder/und gelbildende Polymere eignen sich insbesondere Polymere aus folgender Gruppe: Stärke und Stärkederivate, Dextran; Cellulose-Derivate (wie oben beschrieben; sowie Carboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Propylcellulose); Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Gelatine, Kollagen und andere gelbildende Proteine; Alginate, Pectine, Pullulan,

Xanthan, Traganth, Chitosan, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageenan, natürliche Gumen. Die genannten Stoffe können einzeln oder in verschiedenen Kombinationen verwendet werden.

5

Die erfindungsgemäßen filmförmigen Arzneimittel können ferner auch in Form von verfestigten Schäumen hergestellt werden. Diese Ausführungsform wird insbesondere bei in wässrigen Medien schnell zerfallenden filmförmigen Zubereitungen bevorzugt. Aufgrund ihrer großen inneren Oberfläche und der relativ steifen Ausführung zeichnen sie sich einerseits durch ein hervorragendes "mouthfeel" aus, und andererseits ermöglichen sie eine besonders schnelle Wirkstofffreisetzung. Die Dichte dieser trockenen Schäume liegt bevorzugt zwischen 0,01 g/cm³ und 0,9 g/cm³, besonders bevorzugt zwischen 0,08 g/cm³ und 0,4 g/cm³, insbesondere zwischen 0,1 g/cm³ und 0,3 g/cm³. Das für die Berechnung der Dichte verwendete Volumen wird dabei durch das den Gesamtkörper des Wafers ausgefüllte Volumen definiert. Derartige schaumförmige Wafer können beispielsweise durch das in DE-A-100 32 456 beschriebene Verfahren hergestellt werden.

10
15
20

Die Herstellung der erfindungsgemäßen filmförmigen Arzneimittel erfolgt im allgemeinen in der Weise, daß zunächst eine Beschichtungsmasse hergestellt wird, welche Matrixpolymer(e), Wirkstoff(e) und gegebenenfalls Hilfsstoffe in einem Lösungsmittel oder -gemisch enthält, und diese Masse auf einer inerten Unterlage zu einem feuchten Film ausgestrichen wird, z. B. durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren. Dieser Film wird getrocknet (oder erstarren gelassen) und nach Bedarf in Dosiseinheiten gewünschter Flächengröße (und mit definiertem Wirkstoffgehalt) zerteilt. Bevorzugt wird der getrocknete Film in Flächenabschnitte zerteilt, deren Größe weniger als 10 cm², besonders bevorzugt weniger als 8 cm², und insbesondere we-

25
30
35

niger als 4 cm² beträgt. Auch eine Herstellung aus einer Schmelze, welche die genannten Bestandteile enthält, kommt in Betracht.

- 5 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform zeichnen sich die erfindungsgemäßen Wafer dadurch aus, daß sie innerhalb von 30 min, vorzugsweise innerhalb von 15 min, besonders bevorzugt innerhalb von 5 min, nach der Applikation den/die enthaltenen Wirkstoff(e) in der Mundhöhle freisetzen, so daß
10 ein wirksamer Plasmaspiegel erreicht wird.

- Ferner ist vorgesehen, daß das filmförmige Arzneimittel wahlweise zwei- oder mehrschichtig aufgebaut ist, wobei mindestens eine der Schichten wirkstoffhaltig ist. Die einzelnen Schichten können sich hinsichtlich eines oder mehrerer der folgenden Parameter unterscheiden: Polymerzusammensetzung, Art der Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentration, Löslichkeits- oder Zerfallseigenschaften, Quellfähigkeit, mucoadhäsive Eigenschaften, Gehalt an Hilfsstoffen. Mehrschichtige Filme können beispielsweise in der Weise erhalten werden, daß zunächst eine erste Filmschicht hergestellt wird (wie beschrieben) und auf diese nach dem Trocknen eine weitere Schicht aufgetragen wird. Alternativ können zwei oder mehrere Schichten in separaten Verfahrensschritten
20 hergestellt und diese aufeinander laminiert werden.
25

- Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist die wirkstoffhaltige Schicht der Wafer, oder zumindest eine der Schichten, einen verzögerten Zeitverlauf der Wirkstofffreisetzung auf. Dadurch wird eine Wirkstoff-Freisetzung über einen Zeitraum von vorzugsweise bis zu 6 h, besonders bevorzugt bis zu 12 h, und am meisten bevorzugt bis zu 24 h ermöglicht. Die Verzögerung der Freisetzung kann durch dem Fachmann bekannte Maßnahmen erzielt werden, beispielsweise durch die Zusammensetzung (Polymere, Hilfsstoffe), Dichte und Wasserunlöslichkeit der jeweiligen Matrixschicht, durch
30
35

eine Steuermembran oder durch Einkapselung des Wirkstoffs in Polymerpartikel. Der Zeitverlauf der Wirkstofffreisetzung läßt sich mit den beschriebenen Maßnahmen auf vielfältige Weise steuern.

5

Im Falle von mehrschichtigen filmförmigen Zubereitungen wird bevorzugt, daß diese eine mucoadhäsive Schicht aufweisen, die vorzugsweise wasserlöslich oder zerfallsfähig ist, und den/die Wirkstoff(e) enthält. Auf diese Schicht folgt in distaler Richtung (d. h. zur Mundhöhle hin) mindestens eine weitere Schicht, die vorzugsweise eine verzögerte Wirkstofffreisetzung aufweist/aufweisen. Auf diese Weise wird einerseits ein rascher Wirkungseintritt und andererseits die Abgabe einer Erhaltungsdosis über einen längeren Zeitraum ermöglicht.

15

Des weiteren kann von der Maßnahme Gebrauch gemacht werden, daß mindestens eine der distalen Schichten als eine in wässrigen Medien lösliche oder zerfallsfähige Schicht ausgebildet ist, um eine schnelle initiale Wirkstofffreisetzung zu gewährleisten. Ferner kann wahlweise eine der Schichten, vorzugsweise eine der distalen Schichten, insbesondere die äußerste Schicht, als Sperrschicht ausgebildet sein, um die Diffusion von Wasser und/oder Wirkstoff zu verlangsamen oder zu verhindern. Diese Sperrschicht ist in wässrigen Medien nicht oder nur langsam löslich und vorzugsweise wirkstofffrei.

20

25

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können zusätzlich einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten, insbesondere aus folgenden Gruppen:

30

Füllstoffe (z. B. SiO_2 , Titandioxid, Zinkoxid, Kreide, Aktivkohle, Maisstärke); Farbstoffe;

Emulgatoren (z. B. polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester, polyethoxylierte Fettalkohole, Lecithin);

35

Weichmacher (z. B. Polyethylenglykol, Glycerin, Sorbitol, Mannitol und andere Zuckeralkohole, Dexpanthenol; Polyalkohole wie Glycerin, Propandiol, Butandiol, Mygliol; höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol; Triglyceride),
5 Zerfallsförderer, Sprengmittel (Dochtmittel, z. B. Aerosil);

Netzmittel; Süß- und Aromastoffe (z. B. Pfefferminze, Minze, Menthol, Campher); Antioxidantien;

Konservierungsmittel (z. B. Sorbinsäure und deren Salze,
10 Vitamine A und E); pH-Regulatoren;

Permeations- oder resorptionsfördernde Substanzen (z. B. gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren; Fettsäure-Ester, insbesondere Ester mit Methanol, Ethanol und Isopropanol, z. B. Ölsäureethylester, Ölsäuremethylester, Laurinsäureethylester, Laurinsäuremethylester, Adipinsäuremethylester,
15 Adipinsäureethylester; Fettalkohole und deren Ester, insbesondere Ester mit Essig- oder Milchsäure, z. B. Ethyloleat, Ethyllaurat, Ethylpalmitat; mehrwertige aliphatische Alkohole wie Propandiol, oder Polyethylenglykole; Sorbitanfett-
20 säureester und deren durch Ethoxylierung erhältlichen Derivate; Fettalkoholethoxylate, Polyoxyethylenfettsäureester, Laurinsäurediethanolamid, Ölsäurediethanolamid; Tocopherole; Laurinsäurehexylester; 2-Octyldodecanol, Dexpanthenol, Isopropylidenglycerol, Transcutol, DEET, Solketal; Menthol
25 und andere ätherische Öle oder Bestandteile solcher Öle; sowie Kombinationen davon).

Die genannten Hilfsstoffe können vorzugsweise in einer Gesamtkonzentration von bis zu 50 Gew.-%, insbesondere in einer Gesamtkonzentration von 1 bis 15 Gew.-% enthalten sein,
30 jeweils bezogen auf die wirkstoffhaltige(n) Schicht(en).

Durch Veränderung von Art und Menge der zugesetzten Hilfsstoffe können die chemischen oder physikalischen Eigenschaften der Wafer beeinflußt werden, wie z. B. Flexibilität, mucoadhäsive Eigenschaften, Zerfallsfähigkeit, Quellfähigkeit, Diffusionseigenschaften.
35

Die Erfindung erstreckt sich ferner auf die Verwendung mindestens eines zentral wirksamen cholinergen Wirkstoffes, ausgewählt aus der Galanthamin, pharmazeutisch akzeptable Salze des Galanthamins, Galanthamin-Derivate und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze umfassenden Gruppe, zur Herstellung von filmförmigen buccalen Arzneimitteln zur transmucosalen Verabreichung des/der genannten Wirkstoffe(s) zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen, die mit einem Mangel an durch Acetylcholin vermittelter Reizleitung und/oder mit einer Dysregulation neuronaler nicotinischer Rezeptoren einhergehen oder dadurch verursacht sind.

Des weiteren umfaßt die vorliegende Erfindung die Verwendung von filmförmigen buccalen Arzneimitteln mit mindestens einem zentral wirksamen cholinergen Wirkstoff, ausgewählt aus der Galanthamin, pharmazeutisch akzeptable Salze des Galanthamins, Galanthamin-Derivate und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze umfassenden Gruppe, zur transmucosalen Verabreichung des/der genannten Wirkstoffe(s) zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen, die mit einem Mangel an durch Acetylcholin vermittelter Reizleitung und/oder mit einer Dysregulation neuronaler nicotinischer Rezeptoren einhergehen oder dadurch verursacht sind.

Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitung für die medikamentöse Therapie folgender Krankheiten und Symptome:

Alzheimer'sche Krankheit (in allen Erscheinungsformen und Stadien), insbesondere die damit einhergehenden Gedächtnisstörungen (Alzheimer-Demenz); ferner Down-Syndrom, Spätstadien des Downsyndroms (insbesondere Demenz, Verlust kognitiver Fähigkeiten); Gedächtnisstörungen mit anderen Ursachen.

Neurologische Erkrankungen oder Symptome, insbesondere Lähmungszustände bei oder als Folge von: Poliomyelitis, Myasthenia gravis, Gehirn- und Rückenmarksverletzungen, Multipler Sklerose, Amyotrophische Lateralsklerose, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Tumorerkrankungen.

Chronisches Müdigkeits-Syndrom; Schizophrenie; Manie; Schlafstörungen, insbesondere Schnarchen und Apnoe; Auswirkungen des Jetlags sowie andere Störungen des physiologischen Rhythmus von Körperfunktionen;

Störungen des Zentralnervensystems, die durch Einwirkung psychotroper Substanzen verursacht wurden, insbesondere Intoxikationen mit solchen Substanzen; Vergiftungen durch Nervengifte oder Kampfstoffe (insbesondere phosphororganische Stoffe);

Störungen des Zentralnervensystems, die infolge der Einwirkung von psychotropen Substanzen als Folge von gelegentlichem oder chronischen Gebrauch oder Mißbrauch von Suchtmitteln, Rauschmitteln oder Medikamenten, oder als Nebenwirkung bei bestimmungsgemäßer, insbesondere bei wiederholter oder länger andauernder Anwendung von Arzneimitteln, oder infolge einer akuten Vergiftung, oder infolge chronischer Einwirkung von Giften auftreten; insbesondere Gedächtnisstörungen, sowie Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Beeinträchtigung der Wahrnehmung, Beeinträchtigung der Bewegungskoordination;

Alkoholismus oder Nicotinabhängigkeit, Mißbrauchs anderer chemischer Substanzen; insbesondere eine Behandlung zur Reduktion des Alkoholverlangens oder zur Reduktion des Nicotinverlangens. Für diese Behandlungszwecke kann Galanthamin (oder ein Derivat davon), vorzugsweise in einer schnell freisetzenden filmförmigen buccalen Darreichungsform, auch in Kombination mit anderen, den jeweiligen Abusus bekämpfenden therapeutischen Wirkstoffe in ihren jeweils geeigne-

ten Darreichungsformen verabreicht werden, beispielsweise in Kombination mit Opiat-Antagonisten (wie in DE-A-101 34 038) zur Behandlung des Nicotin-Abusus oder in Kombination mit antiexzitatorisch wirkenden Substanzen zur Behandlung des Alkohol-Abusus (wie in DE-A-101 29 265). Die genannten weiteren Wirkstoffe können auch in Kombination mit Galanthamin (oder einem Derivat davon) in einem erfindungsgemäßen Wafer enthalten sein.

- 10 Die erfindungsgemäßen Wafer können ferner zur Antidot-Behandlung bei einer Neurolept-Analgesie verwendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Wafer auch für weitere, hier nicht ausdrücklich genannte therapeutische Behandlungszwecke verwendet werden.

15

Die Erfindung umfaßt des weiteren Methoden zur Behandlung von Personen, die an einer der genannten Krankheiten leiden oder eines der genannten Symptome aufweisen oder die aus anderen Gründen einer Behandlung mit einem zentral wirksamen cholinergen Wirkstoff bedürfen. Dabei wird der zu behandelnden Person eine therapeutisch wirksame Dosis mindestens eines zentral wirksamen cholinergen Wirkstoffes aus der Galanthamin, pharmazeutisch akzeptable Salze des Galanthamins, Galanthamin-Derivate und deren pharmazeutisch akzeptable Salze umfassenden Gruppe in Form eines filmförmigen Arzneimittels buccal verabreicht, wie oben beschrieben.

20

25

30

Die Verabreichung erfolgt durch Einbringen der filmförmigen Zubereitung in den Mundraum (buccal, sublingual) und, im Falle von mucoadhäsiven Filmen, durch Aufkleben auf die buccale oder gingivale Schleimhaut oder auf andere Bereiche der Mundschleimhaut (z. B. Gaumen oder sublingual).

Abhängig vom Wirkstoffgehalt, der Freisetzungsrate, den Zerfallseigenschaften und der individuell benötigten Dosis wird die Applikation in Intervallen von vorzugsweise 2 bis 24 h, insbesondere 6 bis 12 h, wiederholt.

- 5 Die verabreichte Tagesdosis an Galanthamin (und/oder Galanthamin-Derivate(n)) beträgt, abhängig vom Körpergewicht der Person und anderen Faktoren, zwischen 10 und 750 mg, vorzugsweise 50 bis 500 mg.

10

15

Ansprüche

1. Filmförmiges Arzneimittel zur buccalen Verabreichung
5 von Galanthamin oder eines Salzes oder Derivates davon, wobei das Arzneimittel mindestens eine Schicht aufweist, die einen zentral wirksamen cholinergen Wirkstoff, oder eine Kombination mindestens zweier solcher Wirkstoffe enthält, und wobei der/die Wirkstoff(e) aus der Galanthamin, pharmazeutisch akzeptable Salze des Galanthamins, Galanthamin-Derivate und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind.
- 10 2. Filmförmiges Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die genannte Schicht oder zumindest eine der Schichten eine Polymermatrix aufweist, die als Wirkstoffreservoir dient, wobei der Polymeranteil 5 bis 95 %, vorzugsweise 15 bis 75 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-% beträgt.
- 15 20 3. Filmförmiges Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es in wässrigen Medien löslich ist oder/und in wässrigen Medien schnell zerfällt, jedoch nicht mucoadhäsiv ist.
- 25 4. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es mucoadhäsiv ist, jedoch in wässrigen Medien nicht oder nur teilweise löslich oder zerfallsfähig ist.
- 30 5. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es mucoadhäsiv und
- in wässrigen Medien löslich oder zerfallsfähig, oder
- in wässrigen Medien gelierbar oder quellfähig
35 ist.

6. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es innerhalb von 30 min, vorzugsweise innerhalb von 15 min, besonders bevorzugt
5 innerhalb von 5 min nach der Applikation eine solche Menge des/der enthaltenen Wirkstoff(e) in der Mundhöhle freisetzt, so daß ein wirksamer Plasmaspiegel erreicht wird.
7. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden
10 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zwei- oder mehrschichtig aufgebaut ist, wobei mindestens eine Schicht wirkstoffhaltig ist.
8. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden
15 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Schichten eine verzögerte Wirkstofffreisetzung aufweist.
9. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffgehalt
20 0,1 bis 30 Gew.-% beträgt, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf die wirkstoffhaltige(n) Schicht(en).
10. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel
25 Galanthamin, oder ein Salz oder Derivat des Galanthamins, in Kombination mit mindestens einem weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren.
- 30 11. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß dessen Schichtdicke 0,01 bis 5 mm, vorzugsweise 0,03 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,05 bis 1 mm beträgt.
- 35 12. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es einen oder mehrere

re Hilfsstoffe enthält, ausgewählt aus der Füllstoffe, Farbstoffe, Emulgatoren, Weichmacher, Zerfallsförderer, Sprengmittel (Dochtmittel), Netzmittel, Süß- und Aromastoffe, Konservierungsmittel, pH-Regulatoren, permeationsfördernde Substanzen und Antioxidantien umfassenden Gruppe.

13. Verwendung mindestens eines zentral wirksamen cholinergen Wirkstoffes, ausgewählt aus der Galanthamin, pharmazeutisch akzeptable Salze des Galanthamins, Galanthamin-Derivate und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze umfassenden Gruppe, zur Herstellung eines filmförmigen buccalen Arzneimittels zur transmucosalen Verabreichung des/der genannten Wirkstoffe(s) zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen, die mit einem Mangel an durch Acetylcholin vermittelter Reizleitung und/oder mit einer Dysregulation neuronaler nicotinischer Rezeptoren einhergehen oder dadurch verursacht sind.

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das genannte filmförmige Arzneimittel ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12 ist.

15. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der genannten Krankheit um die Alzheimer'sche Krankheit handelt, oder daß es sich bei den genannten Symptomen um die im Verlauf dieser Krankheit auftretenden Gedächtnisstörungen handelt.

16. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der genannten Behandlung um die Therapie des Alkohol-Abusus, insbesondere um eine Behandlung zur Reduktion des Alkoholverlangens, oder um die Therapie des Nicotin-Abusus, insbesondere um eine Behandlung zur Reduktion des Nicotinverlangens, handelt.

17. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der genannten Behandlung um eine Antidot-Behandlung nach Neurolept-Anästhesie handelt.

5 18. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der genannten Behandlung um eine Therapie des Mißbrauchs chemischer Substanzen oder der Abhängigkeit von solchen Substanzen, insbesondere eine Therapie der Intoxikation mit psychotropen Substanzen, handelt.

10 19. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den genannten Symptomen oder Krankheiten um Symptome des Jetlags oder um andere Störungen des physiologischen Rhythmus von Körperfunktionen handelt.

15 20. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den genannten Symptomen oder Krankheiten um das chronische Müdigkeitssyndrom oder um Schlafstörungen handelt.

25 21. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der genannten Krankheit um Schizophrenie oder um eine Manie handelt.

30 22. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den genannten Krankheiten oder Symptomen neurologische Erkrankungen und Symptome handelt, insbesondere Lähmungserscheinungen.

35 23. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel zur Behandlung von Störungen des Zentralnervensystems, die infolge der Einwirkung von psychotropen Substanzen als Folge von gelegentlichem oder chronischen Gebrauch oder Mißbrauch von Suchtmitteln, Rauschmitteln oder Medikamenten, oder als Nebenwirkung bei

bestimmungsgemäßer, insbesondere bei wiederholter oder länger andauernder Anwendung von Arzneimitteln, oder infolge einer akuten Vergiftung, oder infolge chronischer Einwirkung von Giften, beim Menschen oder anderen Wirbeltieren auftreten.

24. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den genannten Symptomen um Symptome aus der kognitive Störungen, insbesondere Gedächtnisstörungen, sowie Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Beeinträchtigung der Wahrnehmung, Beeinträchtigung der Bewegungskoordination umfassenden Gruppe handelt.

25. Methode zur Behandlung einer Person, die an einer der in den Ansprüchen 13 bis 24 genannten Krankheiten erkrankt ist oder eines der in den Ansprüchen 13 bis 24 genannten Symptome aufweist oder von einer Abhängigkeit von einer oder mehreren chemischen Substanzen betroffen ist, wobei bei dieser Methode der zu behandelnden Person eine therapeutisch wirksame Dosis mindestens eines zentral wirksamen cholinergen Wirkstoffes aus der Galanthamin, pharmazeutisch akzeptable Salze des Galanthamins, Galanthamin-Derivate und deren pharmazeutisch akzeptable Salze umfassenden Gruppe in Form eines filmförmigen Arzneimittels buccal verabreicht wird.

26. Methode nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß ein filmförmiges Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12 verwendet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61K9/70 A61K31/55 A61P25/28 A61P25/32 A61P25/34		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 904 929 A (KONDO AKIRA ET AL) 18 May 1999 (1999-05-18) column 4, line 21 - line 30 column 6, line 20 claim 1	1-26
X	EP 0 449 247 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ; HEFA FRENON ARZNEIMITTEL (DE)) 2 October 1991 (1991-10-02) page 3, line 23 - line 55 page 4, line 54 - page 5, line 3 claims 1,6,7 <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">-/--</div>	1-26
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
1 October 2004	13/10/2004	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hedegaard, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/004325

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/085370 A (OPITZ KLAUS ; BECHER FRANK (DE); HILLE THOMAS (DE); HF ARZNEIMITTELFOR) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application the whole document	1-26
A	WO 97/29750 A (MURRAY JAMES ; SNORRASON ERNIR (IS)) 21 August 1997 (1997-08-21) the whole document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/004325

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5904929	A	18-05-1999	JP	10194996 A		28-07-1998
			CA	2209862 A1		25-06-1998
EP 0449247	A	02-10-1991	DE	4010079 A1		02-10-1991
			AT	108657 T		15-08-1994
			CA	2039197 A1		30-09-1991
			DE	59102210 D1		25-08-1994
			DK	449247 T3		21-11-1994
			EP	0449247 A2		02-10-1991
			ES	2061094 T3		01-12-1994
			JP	2055032 C		23-05-1996
			JP	4221315 A		11-08-1992
			JP	7068127 B		26-07-1995
			US	5519017 A		21-05-1996
			US	5932238 A		03-08-1999
WO 02085370	A	31-10-2002	DE	10119862 A1		07-11-2002
			BR	0209126 A		27-07-2004
			CA	2444818 A1		31-10-2002
			CZ	20032789 A3		12-05-2004
			WO	02085370 A1		31-10-2002
			EP	1383507 A1		28-01-2004
			NO	20034740 A		23-10-2003
			SK	13152003 A3		06-04-2004
			US	2004116406 A1		17-06-2004
			ZA	200308004 A		11-02-2004
WO 9729750	A	21-08-1997	AT	232102 T		15-02-2003
			AU	2105997 A		02-09-1997
			CA	2251114 A1		21-08-1997
			DE	69718915 D1		13-03-2003
			DE	69718915 T2		11-12-2003
			DK	918523 T3		26-05-2003
			EP	0918523 A1		02-06-1999
			ES	2192667 T3		16-10-2003
			HK	1020535 A1		10-10-2003
			WO	9729750 A1		21-08-1997
			US	6358941 B1		19-03-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004325

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/00 A61K9/70 A61K31/55 A61P25/28 A61P25/32
A61P25/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 904 929 A (KONDO AKIRA ET AL) 18. Mai 1999 (1999-05-18) Spalte 4, Zeile 21 - Zeile 30 Spalte 6, Zeile 20 Anspruch 1	1-26
X	EP 0 449 247 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ; HEFA FRENON ARZNEIMITTEL (DE)) 2. Oktober 1991 (1991-10-02) Seite 3, Zeile 23 - Zeile 55 Seite 4, Zeile 54 - Seite 5, Zeile 3 Ansprüche 1,6,7	1-26

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Oktober 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13/10/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hedegaard, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004325

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/085370 A (OPITZ KLAUS ; BECHER FRANK (DE); HILLE THOMAS (DE); HF ARZNEIMITTELFOR) 31. Oktober 2002 (2002-10-31) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-26
A	WO 97/29750 A (MURRAY JAMES ; SNORRASON ERNIR (IS)) 21. August 1997 (1997-08-21) das ganze Dokument -----	1-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004325

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5904929	A	18-05-1999	JP 10194996 A CA 2209862 A1	28-07-1998 25-06-1998
EP 0449247	A	02-10-1991	DE 4010079 A1 AT 108657 T CA 2039197 A1 DE 59102210 D1 DK 449247 T3 EP 0449247 A2 ES 2061094 T3 JP 2055032 C JP 4221315 A JP 7068127 B US 5519017 A US 5932238 A	02-10-1991 15-08-1994 30-09-1991 25-08-1994 21-11-1994 02-10-1991 01-12-1994 23-05-1996 11-08-1992 26-07-1995 21-05-1996 03-08-1999
WO 02085370	A	31-10-2002	DE 10119862 A1 BR 0209126 A CA 2444818 A1 CZ 20032789 A3 WO 02085370 A1 EP 1383507 A1 NO 20034740 A SK 13152003 A3 US 2004116406 A1 ZA 200308004 A	07-11-2002 27-07-2004 31-10-2002 12-05-2004 31-10-2002 28-01-2004 23-10-2003 06-04-2004 17-06-2004 11-02-2004
WO 9729750	A	21-08-1997	AT 232102 T AU 2105997 A CA 2251114 A1 DE 69718915 D1 DE 69718915 T2 DK 918523 T3 EP 0918523 A1 ES 2192667 T3 HK 1020535 A1 WO 9729750 A1 US 6358941 B1	15-02-2003 02-09-1997 21-08-1997 13-03-2003 11-12-2003 26-05-2003 02-06-1999 16-10-2003 10-10-2003 21-08-1997 19-03-2002

BEST AVAILABLE COPY